

Борисевич В.О., Ляшевич А.М.***

** студент, спеціальність «біологія»*

Науковий курівник: к.б.н., асистент Решетнік Є.М.

*** аспірат, спеціальність «фізіологія людини і тварин»*

Науковий курівник: д.б.н., проф. Макарчук М.Ю.

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

СПІВВІДНОШЕННЯ ХОЛАТИВ У ЖОВЧІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

Використання холестеролу для синтезу жовчних кислот є одним із механізмів забезпечення сталості його вмісту в крові [1, 2, 3]. Лікарські препарати можуть дозозалежно збільшувати або зменшувати холатсинтезуючу функцію гепатоцитів. Доксидиклін у великих дозах має прооксидантні властивості і сприяє накопиченню в тканинах токсичних метаболітів – альдегідів, кетонів, гідропероксидів та веде до змін структури і проникності плазматичної і внутрішньоклітинних мембран, порушення обміну речовин у клітині, холестази [4]. Тому відомим методом моделювання експериментальної гіперхолестеринемії є навантаження тварин (щурів) доксидикліном [5]. Враховуючи, що антибіотики лишаються широко вживаними та ефективними лікарськими засобами і водночас найчастіше стають причиною уражень печінки, важливим є пошук ефективних і доступних засобів корекції процесів синтезу, транспорту і біотрансформації жовчних кислот і функціонування печінки в цілому [6]. До препаратів, які можуть нормалізувати перебіг процесів обміну холестеролу в печінці та її холатсинтезуючу функцію належать флавоноїди, зокрема кверцетин та його похідні.

Мета і задачі. Дослідження впливу корвітину на спектр жовчних кислот у жовчі щурів з доксидикліновою гіперхолестеринемією. Відповідно до мети роботи виконано наступні задачі: створено модель доксидиклінової гіперхолестеринемії у щурів, проведено гострі досліди з канюлюванням жовчної протоки, визначено жовчні кислоти у зібраних зразках жовчі щурів, проведено статистичну обробку отриманих результатів, зроблено висновки.

Дослідження проведені на лабораторних білих щурах самцях з масою тіла 220 ± 40 г ($n=35$), що утримувалися у віварії при температурі повітря $22-24^{\circ}\text{C}$ з 14-ти годинним світловим періодом доби і стандартним раціоном та вільним доступом до води. Модель штучного внутрішньопечінкового холестази створювали шляхом інтрагастрального введення тваринам розчину доксидикліну в дозі 540 мг/кг маси тіла тварини, щоденно, впродовж п'яти днів [7]. Корвітин вводили перорально у дозі 1 мг/кг, щоденно, впродовж 7 днів. Тварин було розподілено на три групи: контрольна (пероральне введення води впродовж всього часу експерименту) і дві експериментальних (у першій за допомогою доксидикліну у вказаній дозі 540 мг/кг маси тіла змодельовали гіперхолестеринемію, у другій – після доксидикліну вводили впродовж тижня корвітин (1 мг/кг маси тіла). Перед експериментом тварини підлягали харчовій депривації. Щурів наркотизували тіопенталом натрію (7 кг/ 100 г маси тіла, внутрішньочеревенно). Потім проводили лапаротомію і канюлювали жовчну протоку за допомогою пластикової канюлі сполученої з мікропіпеткою для збору жовчі. Кожні три десятихвилинні проби жовчі зливали разом у одну ємкість, отримуючи шість півгодинних зразків печінкового секрету. В них методом тонкошарової хроматографії, модифікованим у нашій лабораторії визначали шість окремих фракцій жовчних кислот: таурохолевої, таурохенодезоксихолевої і таурозедоксихолевої (суміш), глікохолевої, глікохенодезоксихолевої і глікодезоксихолевої (суміш), холевої, хенодезоксихолевої і дезоксихолевої (суміш) кислот [8]. Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету

Statistica 7.0 (Stat Soft, США) з врахуванням критерію t-Ст'юдента. Нормальність розподілу даних оцінювали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$ [9].

У жовчі щурів із доксициклін-індукованою гіперхолестеринемією вміст таурохолевої кислоти становив $125,62 \pm 12,76$ - $143,75 \pm 20,11$ мг%, тобто був нижчим від контрольних значень на 18,75–21,86 % ($p < 0,01$). У жовчі щурів які отримували крім доксицикліну корвітин вміст таурохолату становив $136,73 \pm 19,89$ - $151,27 \pm 19,24$ мг% і був меншим від контролю на 14,63–16,49 % ($p < 0,01$). Таким чином корвітин не усуває повністю пригнічуючого впливу доксицикліну на надходження жовчі таурохолевої кислоти.

Концентрація глікохолевої кислоти у жовчі щурів з доксицикліновою гіперхолестеринемією складала $80,52 \pm 25,42$ - $90,68 \pm 27,26$ мг%, тобто була нижча на 34,96–37,03 % ($p < 0,01$) від контролю. При застосуванні корвітину зменшення концентрації глікохолату у жовчі щурів не спостерігається. У жовчі щурів, яким вводили корвітин після доксициклінового навантаження вміст глікохолевої кислоти становив $116,48 \pm 23,14$ - $128,93 \pm 23,73$ мг% і був вищим на 39,15–42,18 % ($p < 0,05$), ніж у жовчі тварин з гіперхолестеринемією.

У тварин з моделлю доксициклінової гіперхолестеринемії не виявлено статистично значимих відмінностей вмісту холевої кислоти порівняно із контролем. А от у щурів які отримували після доксицикліну корвітин концентрація вільної триглікоксилової холевої кислоти зменшувалася на 26,02–30,33% ($p < 0,01$) порівняно з контролем. Це може вказувати на те, що корвітин виявив стимулюючий вплив на кон'югацію холевої кислоти з гліцином, що викликало збільшення вмісту глікохолату у печінковому секреті.

Концентрація таурохолевої кислоти – жовчної кислоти вміст якої є найбільшим у жовчі щурів, зменшувалася як в умовах змодельованого за допомогою доксицикліну ураження печінки і супутньої гіперхолестеринемії, так і при застосуванні корвітину.

Концентрація глікохолевої кислоти під впливом доксицикліну зменшувалася, але у разі застосування корвітину вміст глікохолату у жовчі ставав близьким до контрольних значень.

В умовах доксициклініндукованої гіперхолестеринемії корвітин сприяв кон'югації холевої кислоти з гліцином.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Chiang J.Y. Bile acid metabolism and signaling / J. Y. Chiang // Compr Physiol. – 2013. – V 3. – P. 1191-1212.
2. Li T. Bile acids as metabolic regulators / T. Li, J.Y. Chiang // Curr Opin Gastroenterol. – 2015. – V2. – P. 159-165.
3. Ma H. Bile acids, obesity, and the metabolic syndrome / H. Ma, M.E. Patti // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2014. – V 28, №4. – P. 573-583.
4. Tang D.M. Acute Hepatocellular Drug-Induced Liver Injury From Bupropion and Doxycycline / D. M. Tang, C. Koh, W. S. Twaddell, E. C. von Rosenvinge, H. Han // ACG Case Rep J. – 2015 – V 3(1) – P. 66–68.
5. Аманова Г.Н. Влияние низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения с длиной волны 847 нм на активность лактатдегидрогеназы в печени и сыворотке крови крыс с доксициклин-индуцированным холестазом / Г.Н. Аманова, Н.М. Орел, С.И. Чубаров // Ксенобиотики и живые системы: материалы III Междунар. науч. конф., 22–24 окт. 2008 г., Минск. – Минск: Изд. центр БГУ, 2008. – С. 9–11.
6. Andrade R.J. Hepatic safety of antibiotics used in primary care / R.J. Andrade, P.M. Tulkens // J Antimicrob Chemother. – 2011. – V 66(7). – P. 1431–1446.
7. Гордиенко А.Д. Гепатопротекторный механизм действия флавоноидов // Фармация. – 1990. – № 3. – С.75–79.